

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE

571

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

Jean NICOLAIDIS

Né le 4 Janvier 1915, à Odemisse (Asie Mineure).

LES SULFAMIDES

Leur action sur le sang

Président : **M. MARION**, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1938

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

Jean NICOLAIDIS

Né le 4 Janvier 1915, à Odemisse (Asie Mineure).

LES SULFAMIDES

Leur action sur le sang

Président : **M. MARION**, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

MM.

ROUVIÈRE.
LÉON BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRÉ.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
CHEVASSU.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE.
FIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBÉ.
LEREBoullet.
NOBÉCOURT.

H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNÉO.
GOSSET.
GRÉGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
LÉVY-SOLAL.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOCQUOT.
OMBRÉDANNE.
RATHERY.
LEMAÎTRE.
Pierre DUVAL.
M. VILLARET.
BEZANÇON.
MATHIEU.
LAUBRY.
CROUZON.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
VERNE.

Anatomie.
Physiologie.
Physique médicale.
Chimie médicale.
Bactériologie.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.
Pathologie médicale et générale.
Pathologie médicale.
Pathologie chirurgicale.
Anatomie pathologique.
Histologie.
Pharmacologie et matière médicale.
Thérapeutique.
Hygiène et médecine préventive.
Médecine légale.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.
Pathologie expérimentale et comparée.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.

Hygiène et clinique de la première enfance.
Clinique des maladies des enfants.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
Clinique des maladies du système nerveux.
Clinique des maladies infectieuses.

Clinique chirurgicale.

Clinique ophtalmologique.
Clinique urologique.

Clinique d'accouchements.

Clinique gynécologique.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.
Clinique thérapeutique médicale.
Clinique oto-rhino-laryngologique.
Clinique thérapeutique chirurgicale.
Clinique propédeutique.
Clinique de la Tuberculose.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.
Clinique cardiologie.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale.

Professeurs sans chaire.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	M ^{me} J. LÉVY	Pharmacologie.
BULLIARD	Histologie.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
CATHALA	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	RENARD	Ophthalmologie.
GAYET	Physiologie.	RICHEL	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAULLEY-BERT	Physiologie.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.
ALAJOUANINE.		BASSET.
AUBERTIN. . .		BROCC.
BRULÉ.		CADENAT. . . .
CHABROL. . . .		GATELLIER. . . .
DONZELOT. . . .		MOURE.
DUVOIR.	Clinique médicale.	QUENU.
LIAN.		VELTER.
PASTEUR-VAL-		
LERY-RADOT.		
SÉZARY.		

MM.

ECALLE.....	}	Clinique obstétricale
METZGER.....		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUFFE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



*Témoignage de gratitude profonde
envers la France.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE

A MES SCEURS

A MA GRAND'MERE

A MES ONCLES

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

Professeur à la clinique urologique de la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

Chirurgien de l'Hôpital Necker

*Je ne saurais jamais trop lui exprimer
ma gratitude, pour tout ce que
j'ai appris dans son service.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Hommages respectueux.

A MES JÜGES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARBELLION

Assistant à la clinique urologique
de l'Hôpital Necker

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse ; qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma profonde gratitu-
de et de ma reconnaissance pour les
conseils de son savoir et de son
expérience dont il m'a fait profiter.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. GARIBALDI

Assistant du Professeur Marion

*Témoignage de ma profonde gra-
titude pour les marques de la bien-
veillante amitié qu'il m'a toujours
prodiguées.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIRARD

Chef du Laboratoire de l'Hôpital Necker

*Modeste témoignage de notre re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MARION

*En hommage de gratitude pour
l'amitié qu'il nous a témoigné et l'en-
seignement dont il nous a fait pro-
fiter.*

INTRODUCTION

La chimiothérapie antibactérienne a fait récemment d'importants progrès par l'apparition, dans la thérapeutique, des dérivés organiques du soufre appelés sulfamides.

Ces corps essayés d'abord contre le streptocoque se sont montrés actifs contre d'autres infections bactériennes, en particulier contre la blennorrhagie.

Des nombreux travaux sont en cours maintenant pour étendre et perfectionner la nouvelle chimiothérapie.

Dans notre travail, nous exposons brièvement, dans une première partie, toutes les connaissances actuelles sur les sulfamides en insistant sur leur application dans la blennorrhagie et sur les accidents qu'ils peuvent provoquer.

La 2^e partie de notre thèse est une contribution à l'étude des accidents sanguins survenant au cours du traitement par les sulfamides. Nous y exposons les résultats de nos propres recherches hématologiques chez vingt-cinq malades traités par ces corps.

LES SULFAMIDES

HISTORIQUE

Les sulfamides apparaissent dans la thérapeutique en 1935. A cette époque, l'Américain Gérard DOMAGK a montré le premier qu'une matière colorante, le chlorydrate de sulfamido chrysoïdine (prontosil, rubiazol) administrée à la souris, la protégeait contre une infection streptococcique expérimentale rapidement mortelle pour les animaux témoins.

NITTI, TREFOUEL et BOVET, en France, confirmèrent les résultats obtenus par DOMAGK et purent démontrer, en étudiant des substances voisines du Prontosil que la partie colorante de ces corps ne jouait aucun rôle dans le pouvoir antistreptococcique.

Au contraire, la partie active était une substance incolore, la para-amino-phenyl-sulfamide ou 1162. Ces mêmes auteurs ont insisté sur le fait que tous les dérivés actifs des sulfamides colorés ou non se réduisent dans l'organisme et tous doivent leur action à la libération de ce corps.

MAYER signale que le remplacement de la ponction amine du 1162 par le groupe nitré NO^2 augmentait l'activité antistreptococcique de ces corps et ainsi divers dérivés nitro-phenyl-sulfamidés furent créés. BUTTLEE en Angleterre ; FOURNEAU, en France, constatèrent que la molécule peut subir d'autres modifications plus importantes sans perdre ses propriétés

antistreptococciques. Ainsi ils ont été étudiés des corps dits sulfonés.

Comme tous les médicaments utilisés en chimiothérapie, les sulfamides ont débordé leurs indications premièrement fixés et on les essaya sur le staphylocoque, pneumocoque, collibacille, méningocoque et gonocoque surtout. Les résultats, malgré qu'ils ne sont pas aussi bons que dans les streptococcies méritent d'être connus, car c'est une thérapeutique nouvelle qui n'est pas sortie encore du domaine expérimental.

Malheureusement en même temps qu'on constatait l'action thérapeutique de ces produits, divers auteurs signalaient des accidents parfois graves dûs à leur administration.

Actuellement les études sur cette question continuent encore et les laboratoires sont à la recherche des corps qui, tout en étant moins toxiques soient aussi efficaces.

CONSTITUTION CHIMIQUE DES SULFAMIDES

Les sulfamides sont des composés organiques du soufre et répondent à des formules chimiques assez complexes. Le corps primitivement étudié par DOMAGK, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine était une poudre colorée en rouge, communiquant cette couleur aux humeurs, peu soluble dans l'eau et de formule :



C'est le Pronsotil et le Rubiazol.

Le para-amino-phényl-sulfamide primitivement étudié par M. FOURNEAU n'est à peu de chose près que la moitié gauche de la molécule précédente :



C'est donc un corps voisin aussi de l'iniline $\text{C}^5\text{H}^6\text{NH}^2$. Actuellement ils ont été créés à partir de cette formule primitive de très nombreux dérivés assez différents du corps relativement simple qui était le para-amino-phényl-sulfamide.

On distingue pour le moment quatre grandes classes de sulfamides :

a) *Les amino-phényl-sulfamidés :*

Le type est le p. a. phényl-sulfamide ou 1162 F. C'est une poudre blanche, peu soluble dans l'eau, employée sous forme de comprimés de 0,50 gr.

La 46 R. P. est le dérivé benzylé du 1162. C'est le benzyl-para-amino-phényl-sulfamide. C'est aussi une poudre blanche insoluble dans l'eau. Par contre, la *Soluseptazine*, autre dérivé plus complexe du 1162, est très soluble dans l'eau et peut être employée par voie intra-veineuse.

b) *Les nitro-phényl-sulfamidés :*

Corps plus toxiques, peu utilisés et par conséquent sans grand intérêt thérapeutique.

c) *Les sulfones :*

Ce sont des corps assez différents des précédents parce qu'on ne retrouve plus le groupe SO^2NH^2 . Le plus connu parmi eux est le 1399 F.

C'est le di (p. acétylaminophényl) sulfone.



corps très intéressant introduit dans la thérapeutique par FOURNEAU, poudre blanche sans saveur insoluble dans l'eau et peu toxique.

d) Enfin, il y a les derniers nés des corps sulfamidés. Ce sont les *sulfoxydes* et les *disulfamides*. Parmi les sulfoxydes nous signalons le 62 Girard nitro-amino-diphényl-sulfoxyde



étudié par M. LEVADITI et WAISMAN qui affirment qu'il est le corps le plus actif dans la gonococcie expérimentale.

Parmi les disulfamides, le corps le plus connu est le



P.B.90, produit d'origine allemande.

ABSORPTION - ELIMINATION - MODE D'ACTION

Le para-amino-phényl-sulfamide et les corps colorés, absorbés par voie bucale passent très vite dans le sang. Ils s'éliminent principalement par l'urine et cette élimination rénale atteint plus de 80 % du produit dans 24 heures. Leur action sur l'organisme est donc de courte durée puisque leur élimination est très rapide. La concentration maxima dans le sang est atteinte en 4 heures après l'ingestion du produit.

Comment agissent ces produits dans les infections streptococciques ?

MM. NITTI, BOVET et TREFOUEL ont insisté sur le fait que tous les dérivés actifs du sulfamide colorés ou non se réduisent dans l'organisme et tous doivent leur action à la libération de ce corps.

Les travaux de COLEBROON, BUTTLE et O'MEARA ont démontré que le sang des malades et des animaux traités par les sulfamides, acquiert un certain pouvoir antistreptococcique in vitro. Il semblerait donc très probable que le sulfamide agit directement sur le germe microbien, s'il se trouve dans le sang, ou par intermédiaire des échanges qui se produisent entre le sang et les organes dans lesquels les microbes sont localisés.

Ce mécanisme d'action n'est aucunement accepté par tous ; car comment expliquer alors le faible pouvoir antistreptococciques des sulfamides in vitro ? Comment expliquer la remarquable action antistreptococcique des sulfones pourtant tellement différentes du p. a. phényl sulfamide ?

Comment expliquer le fait que pour avoir les mêmes résultats dans les infections streptococciques, il faut des doses doubles pour les sulfamides que pour les corps azoïques dont le sufamide n'est qu'une partie constituante ?

ACTION DES SULFAMIDES SUR LES INFECTIONS EXPERIMENTALES

Les sulfamides, avant d'être utilisés chez l'homme, ont été expérimentés chez les animaux de laboratoire et de nombreux travaux ont mis en évidence leur haut pouvoir antistreptococcique.

Voici, à titre d'exemple, les résultats d'une expérience de BOVET et NITTI faite sur l'animal :

Des souris (au nombre de 10) reçoivent une certaine dose de culture de streptocoque hémolytique, dose qui détermine la mort en 1-2 jours de tous les animaux témoins. Après administration de 0,0025 gr. de 1162 par voie buccale pendant 2 jours, il y a seulement 4 animaux qui meurent le 4^e et 5^e jour.

Après administration de 0,010 gr. pendant deux jours, il y a seulement 2 animaux qui meurent le 8^e jour. Le 1399 F est encore plus actif puisqu'il suffit de 0,001 gr. pour protéger les souris.

L'action thérapeutique expérimentale des sulfamides ne se limite d'ailleurs strictement au streptocoque. Des animaux ayant reçu des doses mortelles de pneumocoques survirent après ingestion de 0,01 gr. de 1162 et d'encore moins de 1399 F.

D'autre part, BUTTLEE et PROOM ont montré que ces corps protègent également la souris blanche contre une infection méningococcique extrêmement sévère. Ce fait est d'autant plus intéressant que le sulfamide franchit facilement le barrage choroïdien et se retrouve rapidement dans le liquide céphalo-rachidien. De là à essayer ces corps contre la gonococcie expérimentale, il n'y avait qu'un pas à franchir.

On connaît en effet les affinités qui existent entre les deux germes et il était logique de penser que les

sulfamides auraient un grand pouvoir antigonococcique. Mais sur le gonocoque l'étude expérimentale était très difficile, car il était impossible d'obtenir une infection gonococcique virulente et d'évolution constante. Cette difficulté a été détournée récemment par MM. LEVADITI et WAISMAN. Ces auteurs ont ajouté à la culture du gonocoque une suspension de mucine. Ils ont obtenu ainsi par injection de ce mélange dans le péritoine de la souris, une péritonite gonococcique rapidement mortelle. Cette évolution mortelle peut être enrayée par les sulfamides en particules par 62 G à la dose infime de 1-2 mlgr. pour une souris de 20 gr. Ce corps est considéré par ces auteurs comme le plus actif et le moins toxique.

Par contre, l'action des sulfamides semble incertaine contre le collobacile, bacille d'EBERT, para A, para B. Un autre fait à retenir est que ces corps sont peu toxiques pour les animaux de laboratoire.

La dose tolérée est :

0,10 gr. pour une souris de 20 gr.,

2 gr. par kilog pour un lapin.

La dose curative, donc, serait 20 à 50 fois inférieure à la dose toxique.

Cette toxicité a été diminuée d'ailleurs dans certains dérivés incolores du sulfamide (1399 F).

RESULTATS CLINIQUES

La remarquable action protectrice expérimentale des dérivés colorés et des sulfamides a été l'objet d'applications cliniques assez nombreuses.

Infections à streptocoque.

Avant tout, ces corps sont des *antistreptococciques*.

L'*érésypèle* est la streptococcie qui a le plus bénéficié de la nouvelle chimiothérapie.

Après administration des sulfamides ou mieux des dérivés colorés, la chute de la fièvre est très rapide, la plaque érysypélateuse s'efface, les signes généraux disparaissent.

Chose plus intéressante encore, la chimiothérapie exerce une action constante dans l'*érésypèle* des nourrissons dont l'évolution habituelle est souvent des plus graves. La mortalité pour l'*érésypèle* de la première enfance, a passé de 80 % à 16 %.

Les résultats obtenus dans la plupart des autres streptococcies médicales sont beaucoup moins brillants et toujours sujets à la discussion.

Des auteurs anglais et américains nous donnent dans leurs statistiques, un pourcentage impressionnant de guérisons des septicémies à streptocoque hémolytique, mais en France cette action n'a pas été démontrée.

Voici ce que disent à ce sujet MM. HARVIER et PERRAULT qui se sont beaucoup occupé de cette question :

Si l'on envisage les septicémies médicales indiscutables à l'exclusion des simples bactériémies qui sont tout autre chose, on constate qu'aucun cas de guérison n'a pas été publié dans les Bulletins de la Société Médicale des hôpitaux de Paris. Ces auteurs ont appli-

qué la nouvelle thérapeutique dans plusieurs cas des septicémies à streptocoque hémolytique avec des résultats toujours parfaitement nuls. La nouvelle chimiothérapie s'est montrée également totalement inactive contre l'endocardite maligne.

Par contre, chose curieuse, on possède d'assez nombreux cas de guérison de méningite streptococcique, affection très grave en général. Cette thérapeutique doit être toujours mise en œuvre en présence de toute méningite purulente. Des cas de guérison des pleurésies purulentes à streptocoque, d'otite et de mastoïdite, en particulier chez l'enfant, ont été également rapportés. Le recul n'est pas suffisant pour apprécier.

Quant au traitement et à la prévention des infections puerpérales, il semble d'après de nombreux travaux, tant français et étrangers, que les produits sulfamidés soient capables de les assurer avec un pourcentage de succès impressionnant.

FOULIS et BAR, en Angleterre, voient la mortalité descendre de 13,4 pour 100, moyenne des 4 années précédentes, à 1,4 pour 100 après le traitement chimiothérapique.

Aux Etats-Unis, LONG et BLIS traitent par le sulfamide 70 malades ; ils enregistrent 66 guérisons et 4 échecs. En France, les dérivés coloris ont été utilisés avec succès dans les complications post-puerpérales par LÉVY-SOLAL, CRASSET et MATIVAT.

M. LACOMME, dans sa statistique, tout en étant réservé et prudent, constate aussi la bonne action des sulfamides sur les infections puerpérales.

INFECTIONS A MÉNINGOCOQUES :

Plusieurs cas de méningite cérébro-spinale ont été traités par les sulfamides avec succès (Tiffeneau et Meyer, Paris Médical 13-9-37). Cette thérapeutique est donc un adjuvant utile et inoffensif de la sérothé-

rapie qui ne donne pas toujours les résultats qu'on espérait d'elle.

ACTION SUR LES INFECTIONS A GONOCOQUES :

Jusqu'à maintenant, la chimiothérapie de la blennorrhagie avait accompli peu de progrès. Par contre, à partir de l'utilisation des sulfamides, une nouvelle voie s'ouvre et tous les auteurs qui se sont occupés de la question reconnaissent l'activité des sulfamides.

La chimiothérapie n'a pas encore remplacé la méthode classique des grands lavages, mais appliquée en association avec les soins locaux elle abrège notablement la durée de la maladie, chose importante au point de vue social.

Les travaux publiés sur cette question, sont très nombreux. Nous n'exposerons ici que les conclusions de nombreux essais thérapeutiques, faites par P. BARBELLION et A. GARIBALDI, à la clinique urologique de l'hôpital Necker (1).

BLENNORRAGIES AIGUES CHEZ L'HOMME :

Les *sulfamides seuls* (1162), à la dose forte de 5 gr. par jour, donnent 70 % de guérisons en un temps moyen de cinq jours.

Mais c'est une dose trop forte, difficilement utilisable en pratique et susceptible de causer des incidents.

Les *sulfamides seuls à faible dose* 1,5-2 gr. par jour

(1) P. BARBELLION et A. GARIBALDI. — *Expérimentation du 1165 F dans la blennorrhagie*. (Bulletin de la Société Française d'urologie, N° 1, 1938.)

P. BARBELLION. — *Chimiothérapie de la blennorrhagie par le para-amino-phényl-sulfamide*. (Bulletins et mémoires de la Société de Médecine de Paris, N° 3, 11 février 1938.)

P. BARBELLION. — *Chimiothérapie de la gonococèse*. (Journal des Praticiens, N° 5, 1938.)

P. BARBELLION. — *Etat actuel de la chimiothérapie antiblennorrhagique*. (Journal des Praticiens, N° 16, 1938.)

donnent 20 % de guérisons en vingt à trente jours. Il y a 70 % des cas pour lesquels l'amélioration est faible.

10 % des cas dont la guérison devient par la suite très difficile.

Les *sulfamides* à faible dose (1,5-2 gr.) associés à des lavages au permanganate donnent :

30 % de guérisons en 15 à 20 jours,

60 % des cas ne paraissent pas être influencés par la chimiothérapie,

10 % semblent difficilement curables par la suite.

Cette dernière méthode est la méthode de choix, car d'une part les résultats sont appréciables, d'autre part les incidents ont bien moins d'importance du fait que le malade est suivi par le médecin à l'occasion des lavages.

BLENNORRAGIES PROLONGÉES OU CHRONIQUES :

Avec les sulfamides *seuls*, à forte dose (4 gr.), on obtient 80 % de succès.

Avec les sulfamides à dose faible + soins locaux, on obtient 90 % de succès (guérison en 2-3 semaines).

TRAITEMENT SUPERABORDIF :

P. BARBELLION a mis au point un traitement qu'il appelle : traitement superabordif.

Ce traitement s'applique à des blennorragies localisées à l'urètre antérieure, blennorragies subaiguës, peu actives, mais dans lesquelles le traitement abor-dif ordinaire était voué d'avance à un échec. Le traitement superabordif est le suivant :

1° Une injection de Vitellinate d'argent à 20 % (Vitargyl);

2° Une injection de vaccin Pasteur antigono de 1 cc. 5.

3° 3 grammes de 1162 F.

Ce traitement est appliqué trois à quatre jours, avec seulement deux injections de vaccin espacées par un jour sans piquûre.

Les succès obtenus (guérisons en 4 jours) sont estimées à 70 % avec une dose totale faible du médicament.

INDICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LA BLENNORRAGIE

Dans l'ensemble, les résultats du traitement chimiothérapique de la blennorragie sont bons, mais cette méthode, pour intéressante qu'elle soit, présente quelques dangers et ne doit s'appliquer qu'à des cas bien définis et avec des doses très modérées.

En effet, P. BARBELLION a l'opinion que les échecs ne sont pas de simples échecs, mais des aggravations avec passage à la chronicité malgré les meilleurs soins locaux.

Il ne faut pas appliquer la chimiothérapie à une blennorragie en pleine évolution. Pour quelques cas de guérisons obtenus avec des doses raisonnables, nous aurions un pourcentage élevé des échecs graves se traduisant par des blennorragies interminables. Il faut attendre une quinzaine de jours pendant lesquels le malade est soumis aux lavages et alors la maladie atténuée pourra être améliorée sans risques par la chimiothérapie.

Par contre, la chimiothérapie est indiquée dans les blennorragies prolongées, chroniques et en cas du traitement superabordif.

La plupart des autres auteurs qui ont étudié le traitement chimiothérapique (DUREL, PALAZOLI, etc.) nous donnent dans leurs statistiques des résultats encore meilleurs.

De plus, ils ne considèrent pas que les échecs sont des aggravations et appliquent la chimiothérapie à toute blennorragie.

Une plus longue expérimentation nous fixera les idées sur ces questions importantes.

Notons encore que la blennorragie féminine est aussi favorablement influencée et les guérisons des cervicites gonococciques en un espace de 10 jours sont estimées à 70 %. La chimiothérapie ne dispense pas évidemment des soins locaux.

AUTRES INFECTIONS :

Contre les infections à

Pneumocoque,

Staphylocoque,

Collibacille,

Bacille d'Ebert et paratyphiques,

les sulfamides ont été expérimentés mais les résultats n'entraînent pas la conviction.

RÉSUMÉ :

Actuellement les indications majeures de la chimiothérapie par les sulfamides sont :

L'érésypèle,

Les méningites purulentes.

Cette thérapeutique pourra encore être appliquée avec grand espoir de succès :

Dans les autres infections streptococciques chirurgicales (complications post-puerpérale, otites, mastoïdites, etc.), dans la blennorragie.

POSOLOGIE :

Dans les maladies infectieuses, tout dépend de la gravité de la maladie et on ne doit pas craindre de donner de fortes doses (5-6 gr. par jour) du produit en cas de streptococcies graves, fièvre puerpérale, méningites purulentes.

Pour la blennorragie, maladie bénigne, locale, qui

doit être soignée sans danger pour le malade, ces doses de 5-6 gr. par jour, quoique très actives, nous paraissent inutilisables en pratique journalière. Si on tient vraiment à faire de la chimiothérapie, il faut se contenter de 1,5-2 gr. pendant 10-14 au maximum, + grands lavages.

QUELS PRODUITS EMPLOYER ?

Contre les streptococcies, les produits colorés ou incolores paraissent avoir une action équivalente. Contre la blennorragie, on utilisera les sulfamides dont le plus actif semble être le 1162 F.

RISQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE

Tous ceux qui ont utilisé les sulfamides ont insisté sur leur toxicité et les accidents qu'ils peuvent provoquer. Si les accidents graves sont rares, nous croyons que les accidents légers sont très fréquents. Les uns et les autres méritent d'être connus.

Quels sont ces accidents ?

a) ACCIDENTS LÉGERS

Asthénie :

C'est l'accident le plus fréquent, pouvant exister dès le début du traitement. C'est une sensation de fatigue avec paresse musculaire, surtout accusée le soir. Parfois cette sensation de fatigue, d'anéantissement, est si intense que le malade est obligé de cesser son travail et de s'aliter.

Céphalée :

Impression de tête vide, résistant aux antinévralgiques habituels.

Vertiges :

Ceux-ci accompagnent presque toujours le trouble précédent. Le malade a une impression de déséquilibre, d'instabilité pouvant aller jusqu'à simuler l'ébriété.

Eblouissements :

Phosphènes, brouillards oculaires, mouches brillantes. Il n'y aurait jamais des troubles paralytiques de la musculature extrinsèque de l'œil.

Troubles gastro-intestinaux :

Vomissements, coliques, diarrhée, inapétence. Tous ces accidents sont très fréquents, mais ne présentent aucune gravité et cessent dès qu'on diminue la dose ou on arrête complètement le médicament.

b) ACCIDENTS PLUS SÉRIEUX

Ces accidents sont plus rares, mais si le médecin les constate, il doit, non diminuer la dose, mais arrêter complètement le médicament.

Troubles hépato-biliaires :

Subictère, pâleur, douleurs épigastriques, pouls petit, rapide, léger, état fébrile, présence de pigments biliaires dans les urines. Ces accidents surviennent surtout chez les sujets ayant une insuffisance hépatique.

Troubles rénaux :

On peut constater de l'albuminurie cylindrurie. La constante d'AMBARD est souvent élevée (de 0,070 à 0,098 dans un cas après absorption de 12 gr. de sulfamide).

L'élimination de la phénol-sulfone--phtaléine est souvent diminuée : de 70 % à 30 % dans un cas.

Manifestations cutanées :

Celles-ci peuvent être :

Erythémateuses :

Certains malades présentent entre le 8^e et le 14^e jour, un érythème morboliforme ou scarlatiniforme qui peut rester localisé aux bras, au tronc ou se généraliser rapidement.

Il s'accompagne d'un léger prurit, de malaise et parfois de la température.

Ces érythèmes disparaissent généralement en 2-3 jours et ces caractères ont permis de penser à leur

nature biotrope et de les ranger dans la catégorie des érythèmes dites du 9^e jour.

Purpuriques :

Il s'agit des pétéchiies discrètes, isolées ou associées le plus souvent à des érythèmes, disparaissant rapidement.

Les auteurs américains décrivent des manifestations cutanées plus graves :

Œdème de Quincke avec température et cyanose après absorption de 9 gr. de sulfamide.

Des cas de toxicodermies graves.

Des phénomènes d'hypersensibilisation au médicament, urticaire généralisé après absorption de 2 gr. seulement du médicament.

Des phénomènes de photosensibilisation : érythème scarlatiniforme localisé aux régions insolées quelques jours après le début du traitement. Œdème des membres inférieurs et de la face avec rougeur et sensation de cuisson survenu au début du traitement (cas vu au service du Professeur MARION).

Troubles de la spermatogénèse :

Notre ami TORRES-LEON, dans sa thèse toute récente (« Sulfamides et Spermatogénèse », thèse, Paris 1938) constate qu'il existe souvent une diminution du nombre et de la vivacité des spermatozoïdes après le traitement par les sulfamides. Cette diminution ne durerait assez longtemps, et les examens du liquide spermatique faits quelque temps après permettent de penser que le retour à l'état normal se produit dans la plupart des cas au bout de quelques semaines.

Accidents sanguins :

C'est sur ces derniers troubles que nous voulons insister, d'abord parce que nos recherches ont porté sur ce sujet et puis parce que ces troubles sont parmi les plus graves.

La littérature américaine fait grand bruit autour

des accidents sanguins graves et même mortels qui seraient assez fréquents.

En France, par contre, il n'a pas été publié aucun cas mortel, ce qui n'est pas à nous surprendre. Il faut savoir, en effet, que déjà la production mensuelle des laboratoires américains atteint 20 tonnes et que ces corps sont employés en Amérique d'une façon très étendue dans les staphylococcies, streptococcies, méningococcies et autres infections. Le pourcentage des accidents est donc plutôt faible, surtout si on élimine les cas mortels dus au *dietyléneglycol*.

Ce corps servait comme dissolvant à un sulfamide et son absorption a coûté la vie à de nombreuses personnes. En effet, ce corps est toxique et les animaux l'ayant reçu, meurent d'anurie en 4-5 jours.

Cas d'agranulocytose :

Les accidents dus à l'absorption de dietyléneglycol mis à part, on trouve dans la littérature américaine, quatre accidents sanguins mortels, dûs à l'agranulocytose, rapportés par BORST, YOUNG, MODEL et FROST. Mais même ces quatre cas ne doivent pas être acceptés sans discussion.

1) Dans l'observation de BORST, il s'agit d'une femme de 61 ans qui meurt d'agranulocytose (960 globules blancs dont 20 % des polynucléaires neutrophiles) après avoir reçu 53 gr. de Prontosil pour une pyelonephrite colibacillaire. Mais l'auteur avoue que cette femme a un système hématopoïétique fragile, puisqu'elle a été traitée par des irradiations spléniques par du sérum de cheval et elle a un purpura chronique. Donc, n'importe quel médicament à noyau benzénique lui serait dangereux.

2) YOUNG a présenté une observation d'un homme de 53 ans atteint de rhumatisme articulaire aigu, qui est mort d'agranulocytose avec angine au 24^e jour d'un traitement par les sulfamides (54 gr.). Mais on a

découvert chez ce malade du streptocoque hémolytique et, par ailleurs, ce sujet avait reçu pendant un mois et demi du salicylate de soude, du véronal, du chloral et nous savons qu'à eux seuls les barbituriques peuvent créer des syndromes agranulocytaires.

3) FROST a injecté, deux jours durant, 5 cc. de Pron-tosil injectable et a donné par os 3 gr. de Proseptazine chez une petite fille de 12 ans, traitée pour une arthrite streptococcique du genou. Il est apparu une cyanose et la mort est survenue dans le collapsus respiratoire. Ce cas serait assez probant si ces doses n'étaient pas trop faibles pour être toxiques.

4) MODEL signale une mort par agranulocytose (100 globules blancs dont aucun polynucléaire neutrophile) survenue au 18^e jour d'un traitement par le para-amino-phényl-sulfamide (54 gr.) chez un jeune homme porteur d'une endocardite rhumatismale avec hémoculture négative. Mais il avait reçu, les 32 jours précédents, 172 gr. de salicylate de soude et peut-être cette médication n'était pas restée sans effet sur le sang.

5) Enfin, M. TOURAINE a publié, il y a quelques mois, un cinquième cas d'agranulocytose grave. Il s'agissait d'un jeune homme atteint de blennorrhagie et de syphilis et on a dû associer quatre injections de bismuth + deux injections de Novar de 0,12 et 0,30 aux 49 gr. de sulfamide. Le jeune homme a présenté un syndrome agranulocyttaire grave avec angine, fièvre, prostration extrême. Dans son sang, il n'y avait que 1.000 globules blancs dont aucun polynucléaire. Le malade a cependant guéri.

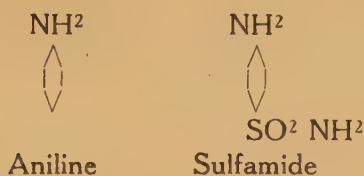
L'action des sulfamides dans ce cas paraît plus nette, car les faibles doses de deux antisypilitiques ne seraient pas capables de déterminer un tel syndrome. Ces cas d'agranulocytose restent heureusement tout à fait exceptionnels, mais nous verrons que

l'action des sulfamides sur le sang est certaine et les cas d'agranulocytose frustes sans signes cliniques ne doivent pas être rares.

Cyanose, méthémoglobinémie, sulphémoglobinémie :

Ces troubles passent pour assez fréquents. Nous, chez nos malades, nous n'avons observé aucun cas. La cyanose, comme on le sait, est un trouble de l'hématose dû au fait que l'hémoglobine transformée en un composé chimique stable (méthémoglobine ou sulphémoglobine) ne peut plus fixer l'oxygène. Mais pourquoi l'hémoglobine se transforme-t-elle en composés plus stables sous l'influence des sulfamides ? M. GLEY donne l'explication suivante :

Le para-amino-benzène-sulfamide est un dérivé d'aniline par fixation d'une fonction sulfamide en position para



Or, nous connaissons que l'aniline provoque de la méthémoglobinnémie et a été abandonnée pour cette raison.

Dans l'organisme, le para-amino-benzène-sulfamide s'oxyde et donne l'hydroxylamine correspondante. Cette hydroxylamine se réduit en oxydant l'hémoglobine et donne la méthémoglobine. S'il y a des sulfures alcalins dans le sang provenant soit parce que le malade a absorbé des laxatifs, soit des fermentations intestinales qui dégagent de l'hydrogène sulfuré, l'hémoglobine se combine avec cet hydrogène sulfuré et donne la sulphémoglobine. Si la quantité de ce corps est grande, la cyanose apparaît. Si elle est faible on n'a aucun signe clinique et seulement détection au

spectroscope. Nous donnons l'explication pour ce qu'elle vaut, car elle ne satisfait pas tout le monde.

Il y a sans doute plusieurs étiologies possibles dans cette cyanose, car comment expliquer les cas indéniables de cyanose sans qu'il existe rien d'anormal dans le sang ?

Il est possible qu'il y a souvent simple diminution de la fonction oxydante de l'hémoglobine sans formation des corps stables.

La fréquence et la gravité de cette cyanose est diversement estimée.

LONG et BLIS affirment qu'elle n'implique aucunement la cessation du traitement.

PALAZOLI et BOVET sont du même avis.

Au contraire, GUILLAUD-VALLÉ et BOUGOUIN estiment qu'elle doit entraîner l'arrêt du traitement.

Syndromes anémiques :

Toujours en Amérique, HARWAY et JANEWAY ont vu trois cas d'anémie aiguë (1,570,000-2,250,000-2'020.000) survenus après des doses de 8 gr., 64 gr. et chez un enfant de 10 mois 2 centigrammes par kilogramme du poids. Tous les trois ont guéri après transfusions. Il convient de signaler qu'il s'agissait d'infections importantes dues deux fois au streptocoque hémolytique et une fois au méningocoque. Par conséquent, on ne peut pas mettre sur le compte des sulfamides ces syndromes anémiques.

KOHN signale chez un enfant d'un an, atteint d'une otite suppurée double, une anémie à 2,000,000 avec 27 % de polynucléaires et 47.000 globules blancs, après absorption de 3,6 gr. en 5 jours. Deux transfusions amenèrent la guérison en dix jours. En suite de quoi un comprimé de 0,3 gr. va déclencher une température de 38,5° avec malaise important. Ici l'hypersensibilité au médicament est évidente, la dose étant trop faible pour être toxique.

LONG et BLIS, enfin, signalent cinq cas d'anémie aiguë pour lesquels ils discutent l'idiosyncrasie ou la toxicité.

Ces syndromes anémiques aigus sont aussi très rares et les observations ci-dessus ne permettent pas de les mettre sur le compte des sulfamides. Mais comme pour les syndromes agranulocytaires, nous verrons que les modifications légères du nombre de globules rouges après administration des sulfamides, sont assez fréquentes et constituent le trouble sanguin le plus important à signaler.

Etiologie des accidents :

La description des accidents terminée resterait à discuter sur leur étiologie. Mis à part des phénomènes biotropiques (érythèmes dits du 9^e jour), il nous paraît prématuré de faire une classification.

Il est certain qu'il y a des accidents qui sont dûs à l'intoxication : en général ils surviennent après absorption des fortes quantités de sulfamides. Il y a des accidents dûs à l'intolérance : ils surviennent immédiatement après absorption d'une petite dose du médicament.

D'autres sont dus à l'hypersensibilité, l'idiosyncrasie du malade.

Il faut attendre, croyons-nous, une expérimentation plus étendue et aussi des notions de pathogénie et d'activité pharmacologique plus précises, pour être fixés sur ce sujet.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS SANGUINES CHEZ LES SUJETS TRAITES PAR LES SULFAMIDES

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié les accidents sanguins cliniquement constatables. Nous avons vu que ceux-ci sont en réalité très rares, mais qu'il existe à côté de ces faits graves, chez les sujets traités par les sulfamides, des modifications sanguines légères sans signification clinique le plus souvent.

Ces troubles sanguins légers n'ont aucune importance et ne doivent faire hésiter le médecin d'appliquer la chimiothérapie quand il s'agit de traiter des streptococcies graves.

Mais pour le traitement d'une maladie bénigne telle que la blennorrhagie, ces faits méritent d'être recherchés et il serait souhaitable de faire un examen hématologique au milieu de tout traitement important, par les sulfamides, pour prévenir des réactions sanguines plus graves.

Quelques travaux sur cette question ont été déjà publiés dans les journaux médicaux :

M. LAVENANT (sociétés d'urologie, 15 novembre 1937, après avoir pratiqué chez ses malades plusieurs examens hématologiques constate :

Qu'il y a souvent une diminution de la teneur en hémoglobine.

Qu'il y a diminution du nombre de globules rouges et blancs, des polynucléaires neutrophiles et apparition des myélocytes.

P. BARBELLION et A. S. GARIBALDI (Soc. d'urologie, janvier 1938) constatent aussi qu'au cours du traitement par les sulfamides, il y a :

Une diminution du nombre des hématies,
Une diminution du nombre des leucocytes,
Une augmentation du nombre des polynu-
cléaires neutrophiles, des moyens mono-
nucléaires et des formes dites de transition.

G. DUCAN (*Bulletin Médical*, 14 avril 1938), constate parmi 58 malades traités, sept cas de cyanose avec ou non des corps anormaux dans le sang (methémoglobine, sulphémoglobine).

Deux de ses malades présentent un syndrome agranulocytaire fruste avec 30 % de polynucléaires neutrophiles chez l'une, 53 % chez l'autre, après ingestion de 60 et 16 gr. des sulfamides.

M. Jean LACOSSAGNE et Marcelle WASSIA, de Lyon, après quarante examens hématologiques, ont observé chez cinq de leurs malades des modifications sanguines importantes consistant surtout en une diminution des globules rouges, blancs et des polynucléaires neutrophiles (*Soc. Française de Dermatologie*, 17 février 1938).

COLEBROOK et PURDIE ont observé aussi fréquemment des cyanoses avec ou sans methémoglobine dans le sang.

Enfin, l'Américain ORR, après cent examens hématologiques, n'a rien observé d'anormal, ce qui nous semble extraordinaire.

RESULTATS DE NOS RECHERCHES PROPRES

TECHNIQUE SUIVIE

Nos examens ont porté sur vingt-cinq cas. Presque tous nos sujets étaient atteints d'une urétrite banale ou d'une blennorrhagie légère maladies qui ne pourraient pas avoir une action générale notable sur l'organisme. En effet, cette étude, pour être correcte, ne pourrait pas se faire au cours des infections générales, car dans ces cas plusieurs facteurs faussent les résultats : les thérapeutiques sont souvent multiples, l'infection provoque elle-même des modifications sanguines importantes ou diminue la résistance du malade au médicament.

Par contre, au cours des urétrites banales et même de la blennorrhagie, on se trouve dans des conditions expérimentales idéales.

La maladie elle-même ne provoque que des modifications insignifiantes sur le sang et sur l'organisme. Le traitement organo-soufré était la seule médication interne.

Par conséquent, les causes d'erreur étaient réduites au minimum.

Sur chacun de nos malades, nous avons pratiqué un examen hématologique avant le traitement, portant sur l'hémoglobine, méthémoglobine, le nombre des globules rouges et blancs par millimètre cube et la formule leucocytaire.

Cet examen hématologique préalable, était absolument nécessaire, car tous les sujets ne possèdent pas

ni la même richesse en globules ni la même formule leucocytaire.

On a prescrit aussitôt, chez ces malades, des doses modérées de sulfamides : 1,5-2 gr. de para-amino-phényl sulfamide pendant 7 à 10 jours.

Ces doses sont relativement faibles dans le domaine expérimental, et nous sommes loin de 60 gr. ayant provoqué des agranucytoses, mais ce sont des doses qu'on ne doit pas dépasser en pratique pour le traitement d'une blennorragie.

A la fin du traitement, on a fait chez nos malades un ou plusieurs examens hématologiques pour voir l'effet du traitement sur le sang.

Le sulfamide employé était presque toujours le 1162F. Aucun de nos malades n'a pas présenté des incidents importants. Même ceux qui ont eu les modifications sanguines les plus importantes n'ont accusé qu'une fatigue légère ou de la céphalée.

Voici ci-dessous en deux tableaux nos examens hématologiques.

Rappelons encore que normalement le sang contient :

Globules rouges.	5.000.000	par millimètre cube
Globules blancs.	7.000	» » »

dont

65 %	des polynucléaires neutrophiles,	
1-2 %	des polynucléaires eosinophiles,	
0 à 0,5 %	des polynucléaires basophiles.	
30-35 %	{	10 % grands mononucléaires,
		12 % moyens mononucléaires,
		10 % lymphocytes.

1-4 % Formes dites de transition (qui sont en réalité des grands mono).

EXAMENS HÉMATOLOGIQUES AVANT TOUT TRAITEMENT

NOMS	Hémo-globine	Globules rouges	Globules blancs	Poly-neutro	Poly.-ccsino	Poly.-baso	Moyens mono	Lympho	Grands mono	Formes de trans.	Augm. des gl. blancs	Malades n'ayant pas présentés de grosses modifications.
Moun.	90 %	5090000	7600	56 %			42 %			2 %	14 %	7 %
Guen.	95 %	5010000	6200	61 %			29 %	7 %		3 %		7 %
Lafour.	90 %	5160000	7000	62 %	2 %	4 %	25 %	3 %				7 %
Romb.	90 %	5070000	4500	58 %	5 %	2 %	12 %	16 %				7 %
Pav.	90 %	5120000	9600	60 %	4 %		14 %	8 %	4 %			10 %
Said.	85 %	5520000	7400	71 %	5 %	1 %	14 %	9 %				
Gollet.	90 %	5440000	3400	40 %	5 %		30 %	10 %				

EXAMENS HEMATOLOGIQUES APRÈS TRAITEMENT

NOMS	Doses reçues	Hémo-globine	Méthimo-globules	Globules rouges	Globules blancs	Poly.-neutro	Poly.-cosino	Poly.-baso	Moyens mono	Lympho	Grands mono	Formes de trans.
Moun.	20 gr. 4162	90 %	0	5160000	5600	59 %	9 %	1 %	22 %	7 %		2 %
Guen.	20 gr. 4162	95 %	0	5260000	4800	47 %			47 %	1 %	1 %	4 %
Lafour.	9 gr. 4162	90 %	0	5340000	5800	60 %	4 %		14 %	12 %		1 %
Romb.	40 gr. 4162	90 %	0	5680000	6200	55 %	6 %	2 %	24 %			9 %
Pav.	42 gr. 4162	95 %	0	5260000	9600	70 %			22 %	4 %		4 %
Said.	42 gr. 4162	90 %	0	5530000	18400	71 %			21 %	4 %		4 %
Gollet.	48 gr. 4162	95 %	0	5540000	6800	48 %	4 %		35 %	7 %		4 %

Reu.	20 gr. 4162	0	4320000	5000	64 %	3 %	22 %	10 %	1 %
Laf.	10 gr. 4162	0	5240000	4600	64 %		20 %	8 %	8 %
Mat.	22 gr. 4162	0	5200000	8200	67 %	5 %	21 %	5 %	2 %
Barr.	20 gr. 1162	0	4680000	6000	69 %	1 %	29 %	1 %	
Paul.	9 gr.	0	3800000	9000	54 %	2 %	44 %		
Coif.	28 gr.	0	5430000	6800	63 %	7 %	1 %	13 %	1 %
Coudy.	16 gr. ap. dim.	0	6830000	8400	70 %	1 %	19 %	8 %	1 %
Laur.	30 gr.	0	5400000	12000	80 %	3 %	1 %	5 %	
Rob.	20 gr.	0	5080000	4600	68 %		1 %	4 %	2 %
Paris.	12 gr.	0	5590000	4800	70 %		17 %	6 %	7 %
Picar.	12 gr.	0	4090000	8600	54 %		38 %	6 %	2 %
Arnod.	22 gr.	0	4420000	3800	49 %	5 %	35 %	5 %	5 %
Trem.	17 gr. 7 j. après 30 g. 1399	0	3850000	13000	77 %	1 %	12 %	3 %	8 %
Duf.	20 j. apr. 10 j. apr.	0	3790000	5400	70 %	1 %	1 %	3 %	6 %
Le Cam.	24 gr.	0	4860000	5000	69 %	2 %	18 %	15 %	7 %
Tiss.	12 gr.	0	4200000	6000	60 %	1 %	22 %	7 %	2 %
Wan.	20 gr.	0	4340000	6000	64 %	3 %	26 %	10 %	3 %

ANALYSE DES RESULTATS OBTENUS

Dans les tableaux ci-dessus, nous avons mis à côté les malades ayant présenté des modifications sanguines analogues, en tenant surtout compte des modifications du nombre de globules rouges.

MALADES N'AYANT PAS PRÉSENTÉ DES MODIFICATIONS

Les cinq premiers malades des tableaux n'ont présenté que des modifications peu importantes.

Le nombre de globules rouges est à peu près le même avant et après le traitement.

Le nombre des leucocytes est un peu plus modifié, mais nous savons que ce chiffre varie d'un jour à l'autre, sous l'influence des causes minimes, souvent : la simple période de digestion est capable d'élever les leucocytes de 7.000 à 13.000. Par conséquent, on ne peut pas mettre sur le compte des sulfamides ces faibles variations observées.

La formule leucocytaire de quelques uns de ces malades présente des variations plus importantes.

Tel malade passe de 61 % de polynucléaires à 47 % après traitement.

MALADES AYANT PRÉSENTÉ UNE HYPERLEUCOCYTOSE

C'est le cas de deux malades suivants (6 et 7). Ceux-ci présentent une augmentation notable de globules blancs qui passent de 7.400 et 3.400 à 13.400 et 6.800. L'urétrite banale dont ils étaient atteints ne pouvant pas justifier un tel afflux leucocytaire, l'action du médicament semble certaine.

MALADES AYANT PRÉSENTÉ UNE DIMINUTION DU NOMBRE DES LEUCOCYTES

Les quatre malades qui suivent (8, 9, 10, 11) présentent, au contraire, après le traitement, une diminution notable du nombre de leucocytes.

Un malade passe de 25.800 globules blancs avant le traitement, à 8.200 après.

Mais on ne doit pas attacher une extrême importance à ces variations leucocytaires isolées, car l'organisme s'en accomode fort bien.

VARIATIONS DU NOMBRE DE GLOBULES ROUGES

Plus importantes nous semblent les variations du nombre de globules rouges, car celui-ci est en général assez stable et il ne suffit pas des faits tels que : période de digestion, petite inflammation, etc. pour le modifier.

Ces variations du nombre de globules rouges peuvent se faire dans les deux sens :

a) *Augmentation* :

C'est le cas de sept malades suivants qui ont présenté une véritable polyglobulie.

Tel malade passe de 463.000 frématis à 5.800.000 après 9 gr. de 1162.

Tel autre passe de 4.090.000 à 6.830.000. Ce malade diminue puis arrête le médicament et un examen hématologique, fait 18 jours après, montre un chiffre de 4.780.000, donc il y a tendance de retour au chiffre normal.

Les autres malades de cette catégorie ont présenté également des variations aussi importantes.

A quoi est dûe cette polygloburie ?

Est-ce une excitation des tissus hématopoïétiques comme il arrive quand on administre des petites doses d'arsénic ou du fer ? Dans ce cas on aurait

dû observer des formes jeunes, des hématies nucléées, chose que nous n'avons jamais vu.

Est-ce une excitation des organes réservoirs des globules rouges tels que la rate qui, sous l'influence du médicament, se vident de leurs globules ?

Nous ne pouvons rien affirmer pour le moment.

b) *Diminution des globules rouges :*

Les six derniers examens hématologiques nous montrent, au contraire, une diminution de globules rouge, *diminution parfois impressionnante.*

Un de nos malades (21) passe de 5.620.000 globules rouges à 3.850.000, après 17 gr. de 1162. Il arrête le traitement et un examen fait après 8 jours montre un chiffre de 4.600.000.

Un autre malade, de 5.040.000 passe à 3.240.000 après 30 gr. de 1399. Vingt jours après, ce malade a 3.790.000 globules rouges et 10 jours encore après ce chiffre monte à 4.400.000.

Ces deux cas montrent qu'il y a tendance vers le retour au chiffre normal dès qu'on arrête le traitement, mais ici encore on n'a pas vu des hématies nucléées. Bien entendu, certains de ces derniers malades ont présenté des variations assez importantes du nombre de globules blancs, et de la formule leucocytaire, mais ce qui domine, c'est cette grosse baisse des hématies.

Ce dernier trouble nous semble être l'incident sanguin le plus sérieux et le plus important, malgré que nos malades n'ont accusé qu'un peu de fatigue. On aurait peut-être vu se produire des phénomènes plus graves si on continuait le traitement.

Cette action néfaste des sulfamides sur les globules rouges ou sur les organes hématopoïétiques était à prévoir si on se rappelle la formule chimique du para-amino-phényl-sulfamide voisine de l'ani-

line et contenant un noyau benzénique, corps tous les deux toxiques pour le sang.

Reste à savoir quel est le mécanisme de cette déglobulisation et si d'autres sulfamides de constitution chimique différente la provoquent aussi.

FORMULE LEUCOCYTAIRE

Si on examine les formules leucocytaires de ces 25 malades avant et après le traitement, nous voyons des résultats contradictoires. Certains de nos malades ne présentent rien de particulier.

D'autres accusent une augmentation des polynucléaires neutrophiles. Notamment, un malade passe de 24 % à 64 % après traitement.

Nous avons observé quatre fois une neutropénie importante (syndrome agranulocytaire fruste) avec 47 %, 30 %, 49 % et 42 % des polynucléaires neutrophiles après traitement. Mais les trois malades avaient d'autres modifications importantes des globules rouges. Cette neutropénie nous paraît être plus rare et moins importante qu'on l'aurait pu imaginer en parcourant les observations des cas mortels dûs à l'agranulocytose.

Le pourcentage des moyens mononucléaires a tendance de s'élever le plus souvent après le traitement. Les lymphocytes, les grands mononucléaires et les formes de transition présentent aussi quelques variations dans un sens ou un autre, mais nous n'attachons pas grande importance à ces variations limitées.

HÉMOGLOBINE, METHÉMOGLOBINE

Nous remarquons enfin que le taux de l'hémoglobine (dosage colorimétrique) n'est qu'exceptionnellement modifié et qu'on n'a jamais décélé de méthémoglobine après le traitement (par la méthode spec-

troscopique). Peut-être notre instrumentation était insuffisante pour déceler ce dernier corps, mais aussi aucun de nos malades n'a pas présenté de la cyanose, ce qui nous aurait incité de faire des recherches plus précises.

RÉSUMÉ

Ces 25 examens hématologiques faits avant et après le traitement par les sulfamides, nous montrent que ces médicaments agissent d'une façon certaine sur le sang et provoquent des modifications diverses portant sur les globules rouges, blancs, et sur la formule leucocytaire, modifications impossibles à prévoir d'avance.

Le trouble sanguin le plus sérieux et le plus dangereux nous paraît être l'anémie parfois impressionnante consécutive à l'administration des sulfamides. On peut se demander dans certains cas qu'est-ce qu'il arriverait si on continuait le traitement.

Nous croyons donc qu'il est dangereux actuellement d'administrer de fortes doses de sulfamides sans pratiquer au bout de 7 à 10 jours un examen hématologique qui nous guidera sur la conduite à tenir.

Nos constatations concordent en grande partie avec celles de LAVENANT, BARBELLION, GARIBALDI et J. LACASAGNE.

Certes ces 25 examens hématologiques ne sont pas suffisants pour que nos conclusions aient une valeur absolue.

Notre travail n'est qu'une contribution à l'étude des modifications sanguines après le traitement par les sulfamides ; nous exposons ce que nous avons constaté, d'autres chercheurs vérifieront si nos observations sont exactes.

CONCLUSIONS

1) Les sulfamides et leurs dérivés colorés sont des agents antistreptococciques puissants. Leur action est certaine contre l'érésypèle, méningite purulente, infections post-puerpérales.

2) La nouvelle chimiothérapie s'est montrée très active contre la blennorragie, mais elle ne sera pas appliquée systématiquement à toute blennorragie :

Deux indications seulement sont à retenir :

- a) Blennorragie antérieure subaiguë, récente, justiciable du traitement super-abordif ;
- b) Blennorragie prolongée ou chronique en adjoignant la chimiothérapie au traitement local.

3) Les doses des sulfamides pour le traitement de la blennorragie ne doivent pas dépasser 1,5-2 gr. par jour pendant 10-15 jours au maximum.

4) La nouvelle chimiothérapie provoque très fréquemment des incidents légers : fatigue céphalée. Les accidents graves sont exceptionnels.

5) Les accidents sanguins mortels publiés sont tous sujet à la discussion.

6) Les manifestations sanguines frustes, sans signes cliniques, après administration des sulfamides sont très fréquentes. Ces manifestations sont les suivantes :

Il y a souvent diminution du nombre de globules

rouges, trouble le plus important et le plus dangereux. Il y a aussi souvent une polyglobulie réactionnelle. Il y a souvent diminution du nombre des leucocytes. La neutropénie importante est rare et s'accompagne le plus souvent d'autres troubles importants portant sur les globules rouges.

Le pourcentage des moyens mononucléaires est augmenté dans la plupart des cas.

Le taux de l'hémoglobine n'est qu'exceptionnellement modifié.

Il n'y a jamais de méthémoglobine dans le sang.

7) Il est prudent de pratiquer un examen hématologique vers le 10^e jours de tout traitement important par les sulfamides.

Vu : *Le Président de Thèse,*
MARION.

Vu : *Le Doyen,*
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANWYLL-DAVIES. — Sulfanilamide dans traitement des inf. gono. (Brit. Méd., sept. 1937.)
- ARCHER ET DISCOMBE. — Sulfhémoglobinémie et sulfanilamide (The Lancet, 21-8-37).
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU, WOLINETZ et MEYER (S. M. H., oct. 37.)
- BALLENGER, ELDER. HAROLD MAC DONALD. -- Sulfamilamide et thermothérapie dans les infections gono. (J. Amer. Méd.-Asso, 25-9-37).
- BARBELLION ET GARIBALDI. — 1162 F dans la blenno. (Bul. de la Soc. Fr. d'urolog., n° 5 1938.) — Chimioth. de la gono. (Journal des Praticiens, n° 5 1938.) — Etat actuel de la chimioth. antibl. (Journal du Prat., N° 16, 1938.)
- BENDA et PALAZZOLI. — Précisions sur les doses thérapeutiques d'un des nouveaux composés organiques du soufre dans la blennorragie (S. M. H., 29-10-37).
- BENSLEY et ROSS. — Mèthémoglobinémie due au sulfamide (The Canad. Med. An., juillet 37.)
- BETHOUX. — Fièvre ondulente guérie par des sulfamides non azoïques. — Militococcie traitée par chlo. de sulfamido-chrysoïdine (S. M. H. 37). — Ménin. à mén. B guérie par scrothérapie et carleoxy-sulfamido-chrysoïdine (Ann. Méd. Ch., 5 sept-oct. 37).
- BOHLMAN. — Gangrène gazeuse traitée par sulfanilamide. (J. Amer. Med. Ass. 1937).
- BORST. — Mort par agranulocytose après trait. par Prontosil. (The Lancet, 26 juin 1937).
- BRULE, HILLEMANT et VILDE. — Deux cas de rhumatisme gono. traités par para-amino-phényl-S. (S. M. H., 17-12-37).
- BUCY. — Névrite optique après sulfanilamide (J. Amer. Med. Assoc., 15-9-37).

- BUTTLE, GAMB, GRAY et STEPHENSON. — Action préventive du P.A.B.C. vis-à-vis des sulf. strepto (The Lancet, 6 juin 1936).
- BUTTLE, PARTSH, MONLEOD et STEPHENSON. — Chimioth. de la F.T. et de q.q. sup. non strepto. de la souris (The Lancet, 6-3-37).
- COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA. — Mode d'action du P.A.B.S. et du Prontosil dans les inf. à strepto-hémo. (The Lancet 5-12-36).
- COLEBROOK, LEONARD et KENNY. — T. des inf. puerpérales par le Prontosil. (The Lancet, 6-6-36.)
- COLEBROOK et PURDIE. — T. de 106 cas de fièvre puerurale par le sulf. (The Lancet, 27-11-37).
- CONNINIS. — Brit. Med. J., (nov. 37).
- COOPER, GROSS et MELLON. — Action du P.A.B.S. sur l'inf. pneumo de la souris (Soc. Biol. et Méd., mars 1937).
- GREAN. — Prontosil dans T. gono. (The Lancet, 161-00-37.)
- DEES et COLSTON. — Sulfanilamide dans inf. gono. (J. Ann. Méd. Assoc., 29 mai 37).
- DIETEL. — Commun. sur T. ind. blenno (Deut. Méd. Woch, 17-12-37)
- DISCOMBE. — Sulfhémoglobinémie après sulfamilamide. (The Lancet, 13-3-37).
- DOMAGK. — Contribution à l'étude des aff. bactériennes. (Deut. Med., W., 7-2-33.)
- DUREL. — Action du P.A.B.S. dans blenno. (Ann. Mal. ven., n° 8 août 37). (Bul. Soc. F. D. et Syph., 4 nov. 1937). Presse Méd., 5-1-38).
- ERSKINE, JOHNSON, LLOYD. — Sulfamilamide dans T. inf-gono (Brit. Med., 7 sept. 1937).
- FELKE. — Action des sulfonamides sur le gono (Kli, Wah, 1-1-38).
- FERNET et DUREL. — Soc. Dermato. Belge. Recherches sur la chimio. gono. féminin. (14 nov. 37). Enquête Vie Médicale (10-2-38).

- FERRABOUE. — Le P.A.B.S. dans 44 cas de blenno. (S.M.H., 7-1-38).
- FISCHER. — Contr. à la chimio. des inf. strepto. (Arch. int. Ph., 15 juillet 37).
- FOULIS et BARR. — Pronositol Alb. dans fièvre puerp. (Brit. Med. J., 27-2-37).
- FOURNEAU, M. et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET. — Compte rendu Soc. Bio. (Action du 1162 F sur les moisissures), 16-5-36. — Idem-ibidem (13-6-36). — Compte rendu Ac. Sciences (17-6-37). — C. R. Ac. Sciences (26-7-37). — Bul. Ac. Méd. (5-10-37).
- FRANN. — Dermatoses par S. (J. Ann. Méd. Ass., 25-9-37).
- FRANKLOW. — Résultat du T. des strepto. des nourrissons, par dérivés sulfamide (War. Cza. Len., 8-4-37).
- FROST. — Sulfhémoglobinémie après chimiothérapie anti-strepto. (The Lancet, 27-2-37).
- FULLER. — Le P.A.B.S. est-il l'agent actif dans la thérap. par Prontosil. (The Lancet, 23-1-37).
- GATE, CUILLERET et BONDET. — A propos du T. blenno. par P.A.B.S. (Soc. Derm. Lyon, 17-12-37).
- GIRARD, DUREL et CALLIX. — Action du P.A.B.S. donné par voix buccale dans blenno. masc. et fém. (Bull. Méd., 2-10-37).
- GLEY. — Action sur le sang des dérivés d'aniline (Bull. Ac. Méd., 23-11-37).
- GOODMAN et LEVY. — Deux cas de toxicodermies au cours du Tr. par sulfanilamide (J. Ann. Méd. Ass., 23-9-37).
- GRUTZ. — Nouvelles bases du Tr. gono. (Munch. Med. Woch., 30-7-37).
- GUTLAND-VALLEE et BOUGOUIN. — Sulfamidothérapie antigono. (Bull. Méd., 22,1-38).
- HAGEMAN et BLANC. — Réaction fébrile spécif. au sulf. J. A. M. A., 25-9-37).
- HARRUP et WATERFIELD. — Sulfhémoglobinémie (J. A. M. A., 30-8-30).

- HARWAY et JANEWAY. — Anémie aiguë au cours du trait.
par S. (J. A. M. A., 3-7-37).
- HARVIER et PERRAULT. — Etat présent chimio-anti-bact.
Paris Méd., 11-12-37).
- HEINTZELMAN, HADLEY et MELLON. — (J. A. M. Ass.
31-7-37),
- HEITZ-BOYER, NITTI et TREFOUEL. — Nouv. médication
antigono. : le 1399 F (Soc. d'Urol., déc. 37).
- HELMHOLITZ. — Teneur microbienne des urines après adm.
orale de Proutylin (Proc. staff. Meet. Mayo. clin.,
21-4-37).
- HUBER. — Action comparée de l'ac. mandélique et du sulfa.
comme antisept. urin. (J. A. M. A., 25-9-37).
- HUMPHREY. — Idiosyncrasie au Prontosil blanc (Brit. Med.
J., 2-10-37).
- JANSION, PECNER, BIARD et KOOCHNER. — Polychim.
des états gono. (Gaz. Méd. Fr., 1-12-37).
- JAUSION. — Discussion (Bull. Soc. F. D. et Syph., 4-11-37).
- KANE. — Un cas de sulfhémio, après adm. de sulf. (The
Ulster Med., avril 37).
- KENNY, JOHNSTON et HAEBLER. — Le P.A.B.S. dans le
trait. des inf. à coli des voies urin. (The Lancet,
17-7-37).
- KOHN. — Anémie aiguë au cours trait. par sulfa. (J. A. M. A.,
25-9-37).
- LARDAT. — Tr. de l'urétr. gono. par 1162 (Journal d'Uro-
logie).
- LONG et BLISS. — Usage du sulfa dans les inf. strepto-
ménio et pneumo (30^e Congr. Ass. Méd. Sud., Bal-
timore). — J. of. chemoth. and. adv. ther (7-1937). —
J. Ass. Méd. A. (28-1-37).
- LEVADITI et WAISMAN. — Presse Méd. 29-9-37. — Bul. Soc.
f. D. et Syph., 4 nov. 1937.
- LEVY. — Discussion (Bull. Soc. f. D. et Syph., 4 nov. 37).

MARSHALL et WALZL. — Cyanose due à sulfa (Bull. John Hopse, vol. 61, p. 140).

MARTIN et DELAUNAY. — Mén. pur. à strepto-hémo, guérie par P.A.B.S. (Pr. Méd., 4-9-37).

MENVILLE et ARCHINARD. — Eruptions ant. au cours tr. par sulfa (J. A. M. A., 25-9-37).

MILIAN. — Discussion (Bul. Soc. f. D. et syph., 4 nov. 37).

MODEL. — Agranulocytose et P.A.B.S. (J. A. M. A., 25-9-37).

MONTE SALVIN. — Hypersensibilité au sulfa (ibid.).

MONTESTRUC. — Nouveaux essais, tr. strept. par P.A.B.S., en susp. huile (Bul. Soc. path., 1937).

MOTZ. — Journal d'Urologie, sept. 1935.
sensibilisation de la peau (J. A. M. A., 25-9-37).

NEWMAN et SHARLIT. — Le sulfanilamide : agent de photosensibilisation de la peau. (J.A.M.A., 25-9-37.)

NOTTI et SIMON. — Etat actuel de la chimioth. antistrepto (Paris Méd., 5-6-37).

NITTI et BOVET. — Septico-strepto et leur trait. par l'A.B.S. (compte rendu As. Sciences, 30-3-36).

OPPENHEIM et WANDERER. — Contrib. au trait. de la blenno par l'uliron. (Méd. Kl., 28-12-37.)

ORR. — Sulfa. dans gono. (An. Méd. A. J., oct. 37.)

PALAZZOLI et BOVET. — Chimioth. de blenno. par dérivés organiques du soufre (Pr. Méd. 19-1-38).

PALAZZOLI et BOVET. — Id. (Bul. Soc. Fr., Derm et syph., 4 nov. 1937.)

PALAZZOLI et MORVAN. — Ann. Mal. vén. (mars 36).

PATON et EATON. — Sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie après P.A.B.S. (The Lancet, 15-5-37.)

PAUTRIER, LAUGIER et OUDET. — Trois cas d'érésypèle traités par 1399 F (Soc. Derm. S. Trait. 9-1-37).

POLAK DANIELS. — Sulhémogl. par usage simultané de sulf. de magnésie et Prontosil album. (Neder Tidj. 24-4-37.)

- PURDEE et FRY. — Inf. chro. strepto. guérie par P.A.B.S.
The Lancet, 3-7-37).
- REUTER. — Emploi sulfanil dans tr. gono. (Méd. Ann. dist.
Colombia 6-5-37).
- ROSENTHAL. — Action du P.A.B.S., sur pneumo. in vitro.
(Public. Health rep. 12-2-37).
- SCHONBERG. — Erupt. purp. et scarlat. après sulfa. (J. A.
M. A., 25-9-37).
- SCHWENTKER, GELMAN et LONG. — Tr. Mén. mén. par
sulfa. (J. A. M. A., 24-4-37).
- SEZARY. — Discussion, séance 4 nov. 1937 (B. Soc. f. D.
et S.).
- TANT. — Tr. blenno. par P.A.B.S. (Bruxelles Méd., 3-10-37).
- TIFFENEAU et MEYER. — Tr. men. G. S. par P.A.B.S. (Paris
Méd. 18-9-37).
- TOURAINÉ. — Discussion, séance 4 nov. 37 (B. Soc. f. D.
et S.).
- TOURAINÉ, DUREL et BAUDOUIN. — B. Soc. f. D. et S.
déc. 37.
- TREFOUEL. — Synthèses cliniques et propr. thérap. du P.A.
B. S. (Rev. Col. de Méd. et Chir., 15-1-37).
- TREFOUEL, NITTI et BOYET. — Action du P.A.B.S. sur les
inf. strepto. exp. de souris et lapin (compte rendu
Soc. Biol. 25-11-35).
Id. (Ann. Inst. Pasteur, 1-37).
Id. (Presse Méd., 5-6-37).
- YOYNG. — Agranulocytose et P.A.B.S. (Brith. Méd. J. 17-
7-37).
- G. DOUKAN. — A propos de chimiôth. de la blenno. (Bul.
Méd. 2 avril 1938).
- TORRES-LEON. — Sulfam. et spermatogénèse (Thèse de Pa-
ris 1938).

